

再審査報告書

令和 3 年 4 月 8 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

販 売 名	フルダラ錠 10 mg														
有 効 成 分 名	フルダラビンリン酸エステル														
申 請 者 名	サノフィ株式会社*														
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<p>① 再発又は難治性の下記疾患 低悪性度 B 細胞非ホジキンリンパ腫 マントル細胞リンパ腫</p> <p>② 貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病</p>														
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人にはフルダラビンリン酸エステルとして、40 mg/m²（体表面積）を1日1回5日間連日経口投与し、23日間休薬する。これを1クールとし、投与を繰り返す。</p> <p>なお、体表面積により、次の投与量を1日用量とする。ただし、患者の状態により適宜減量する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体表面積※（m²）</th> <th style="text-align: center;">1日用量（1日あたりの錠数）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.89－1.13</td> <td style="text-align: center;">40 mg（4錠）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1.14－1.38</td> <td style="text-align: center;">50 mg（5錠）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1.39－1.63</td> <td style="text-align: center;">60 mg（6錠）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1.64－1.88</td> <td style="text-align: center;">70 mg（7錠）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1.89－2.13</td> <td style="text-align: center;">80 mg（8錠）</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2.14－2.38</td> <td style="text-align: center;">90 mg（9錠）</td> </tr> </tbody> </table> <p>※：小数点以下2桁に四捨五入</p>	体表面積※（m ² ）	1日用量（1日あたりの錠数）	0.89－1.13	40 mg（4錠）	1.14－1.38	50 mg（5錠）	1.39－1.63	60 mg（6錠）	1.64－1.88	70 mg（7錠）	1.89－2.13	80 mg（8錠）	2.14－2.38	90 mg（9錠）
体表面積※（m ² ）	1日用量（1日あたりの錠数）														
0.89－1.13	40 mg（4錠）														
1.14－1.38	50 mg（5錠）														
1.39－1.63	60 mg（6錠）														
1.64－1.88	70 mg（7錠）														
1.89－2.13	80 mg（8錠）														
2.14－2.38	90 mg（9錠）														
承 認 年 月 日	<p>① 平成 19 年 1 月 26 日</p> <p>② 平成 21 年 11 月 6 日</p>														
再 審 査 期 間	<p>① 6 年</p> <p>② 残余期間（平成 21 年 11 月 6 日から平成 25 年 1 月 25 日まで）</p>														
承 認 条 件	なし														
備 考	*フルダラ錠 10 mg は、平成 19 年 7 月 1 日付で日本シエーリング株式会社からバイエル薬品株式会社に承継され、平成 22 年 7 月 1 日付でバイエル薬品株式会社からジェンザイム・ジャパン株式会社に継承され、平成 25 年 1 月 1 日付でジェンザイム・ジャパン株式会社からサノフィ株式会社に承継された。														

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

フルダラ錠 10 mg（以下、「本剤」）については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び 2 に示す使用成績調査が、表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査 I の概要

使用成績調査	
目的	実医療における他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する使用実態の把握
調査方法	中央登録方式
対象患者	再発又は難治性の低悪性度 B 細胞性非ホジキンリンパ腫（以下、「Lg-NHL」）及びマンタル細胞リンパ腫（以下、「MCL」）、並びに貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病（以下、「CLL」）の患者
実施期間	平成 19 年 7 月～平成 24 年 10 月
目標症例数	400 例
観察期間	最終クール終了日までを観察期間とする。観察期間は最大 10 クールとする。フルダラ静注用 50mg からの切り替え症例は、切り替え前の 1 クール、フルダラ静注用 50mg への切り替え症例は、切り替え後の 1 クールも観察期間とする。
実施施設数	103 施設
収集症例数	297 例
安全性解析対象症例数	283 例
有効性解析対象症例数	243 例
備考	

表 2 使用成績調査 II の概要

使用成績調査	
目的	本剤とフルダラ静注用 50 mg が 1 治療期間内（6 クール内）で切り替えられた症例について、本剤の安全性及び有効性を確認する
調査方法	本剤とフルダラ静注用 50 mg の両剤が納入された医療機関において、切り替えられた症例の有無を確認し、当該症例を調査票に記入・回収する。
対象患者	本剤とフルダラ静注用 50 mg が 1 治療期間内で切り替えられた再発又は難治性の Lg-NHL 及び MCL、並びに貧血又は血小板減少症を伴う CLL の患者
実施期間	平成 23 年 8 月～平成 25 年 1 月
目標症例数	50 例
観察期間	最終クール終了日までを観察期間とする。観察期間は最大 10 クールとする。フルダラ静注用 50mg からの切り替え症例は、切り替え前の 1 クール、フルダラ静注用 50mg への切り替え症例は、切り替え後の 1 クールを観察期間とする。
実施施設数	6 施設
収集症例数	7 例
安全性解析対象症例数	4 例
有効性解析対象症例数	3 例
備考	使用成績調査 I の対象患者に対して実施されたもの。

表3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査	
目的	本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用の国内第Ⅱ相試験に登録された患者を対象に、その予後を検討
調査方法	国内第Ⅱ相試験に登録された患者を引き続き特定使用成績調査に登録
対象患者	本剤とリツキシマブ（遺伝子組換え）との併用の国内第Ⅱ相試験に登録された Lg-NHL の患者
実施期間	平成 19 年 8 月～平成 21 年 10 月
目標症例数	国内第Ⅱ相試験に登録された症例（41 例）
観察期間	国内第Ⅱ相試験の最終症例登録後 3 年間
実施施設数	7 施設
収集症例数	37 例
安全性解析対象症例数	35 例
有効性解析対象症例数	37 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査Ⅰ（他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する使用実態の把握）

本調査の安全性解析対象症例 283 例のうち、222 例 677 件の副作用が認められ、副作用発現割合は 78.5%（222/283 例）であり、承認時までの国内臨床試験の副作用発現割合 100%（64/64 例）より低かった。本調査において 10 件以上報告された副作用の発現状況は、表 4 のとおりであった。重篤な副作用の発現割合は、27.56%（78/283 例）であり、主な重篤な副作用の内訳は、好中球数減少 6.7%（19/283 例）、骨髓機能不全 5.7%（16/283 例）であった。

表 4 使用成績調査Ⅰにおける主な副作用発現状況

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	発現件数* (発現割合)
血液及びリンパ系障害	67 (23.7%)
貧血	22 (7.8%)
好中球減少症	13 (4.6%)
骨髓機能不全	18 (6.4%)
胃腸障害	24 (8.5%)
悪心	16 (5.7%)
臨床検査	167 (59.0%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (4.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	12 (4.2%)
ヘモグロビン減少	23 (8.1%)
リンパ球数減少	64 (22.6%)
好中球数減少	72 (25.4%)
血小板数減少	55 (19.4%)
赤血球数減少	29 (10.2%)
白血球数減少	99 (35.0%)

※：SOC は例数

MedDRA/J version (16.0)

他の抗悪性腫瘍薬との併用の有無別の副作用発現割合は、「併用あり」85.5%（148/173 例）、

「併用なし」67.3% (74/110 例) であった。「併用なし」群と比較して「併用あり」群で発現割合が5%以上高かった副作用は、好中球数減少(「併用あり」: 30.1% (52/173 例)、「併用なし」: 19.1% (21/110 例)、以下、同順)、骨髄機能不全(9.3% (16/173 例)、1.8% (2/110 例))及び白血球数減少(37.6% (65/173 例)、30.9% (34/110 例))であった。原疾患に対する併用薬剤の大部分が抗悪性腫瘍剤であることを踏まえると、本剤の添付文書における使用上の注意として、他の抗悪性腫瘍剤を併用する場合には骨髄抑制等の副作用が増強するおそれがある旨を既に注意喚起していることから、現時点において新たな注意喚起は不要と判断した。

4.2 使用成績調査Ⅱ(本剤とフルダラ静注用50mgが1治療期間内で切り替えられた症例)

本調査の安全性解析対象症例4例は全て注射剤から錠剤への切り替え症例であった。そのうち、3例5件の副作用が認められ、副作用発現割合は75.0% (3/4 例)であり、その内訳は偽膜性大腸炎、発熱性好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少及びアスペルギルス検査陽性が各1件であった。重篤な副作用は発熱性好中球減少症が1件であった。

使用成績調査Ⅰの調査票回収症例(297例)及び使用成績調査Ⅱの調査票回収症例(7例)のうち、12例¹が切り替え症例であった。切り替え後に発現した副作用の発現割合は75.0% (9/12 例)であり、全て注射剤から錠剤への切り替え症例であった。フルダラ静注用の使用成績調査では、注射剤単独使用症例における副作用の発現割合²が62.91% (251/399 例)であり、切り替え症例で高い傾向であった。注射剤単独使用症例における対象疾患の多くがCLL(339/399 例)であるのに対し、切り替え症例の対象疾患はLg-NHL(10/12 例)の割合が高かった。本剤の使用成績調査Ⅰ及び同Ⅱにおいて、上記対象疾患別の副作用発現割合は、CLL群52.38% (11/21 例)及びLg-NHL群80.45% (214/266 例)であり、CLL群に比べLg-NHL群の副作用発現割合が高いことが認められた。以上より、注射剤単独使用症例に比べ、切り替え症例の副作用発現割合が高かったのは、対象疾患の違いが影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

4.3 特定使用成績調査(第Ⅱ相臨床試験の予後調査)

本調査の安全性解析対象症例35例のうち、6例6件の重篤な副作用が認められ、重篤な副作用発現割合は17.1% (6/35 例)であり、その内訳は帯状疱疹、肺結核、副鼻腔癌、食道癌、女性乳癌及び特発性血小板減少性紫斑病が各1件であった。

4.4 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した重篤な副作用は147例249件(錠剤)及び95例197件(剤型不明)であった。このうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない(以下、「未知」)重篤な副作用は19例19件(錠剤)及び58例83件(剤型不明)であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した未知の副作用のうち、3件以上報告された副作用(錠剤)は表5のとおりであった。

¹ 内訳は注射剤から錠剤への切り替え症例11例及び錠剤から注射剤への切り替え症例1例であった。

² フルダラ静注用の使用成績調査のうち、錠剤と同じ効能・効果の「貧血又は血小板減少症を伴う慢性リンパ性白血病」における副作用発現割合。

表 5 未知の主な副作用（件数）（錠剤）

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	総数	重篤	非重篤
合計	62	19	43
感染症及び寄生虫症			
肺炎	4	4	0
血液及びリンパ系障害			
低 γ グロブリン血症	4	0	4
肝胆道系障害			
肝機能異常	5	5	0
腎及び尿路障害			
腎機能障害	3	1	2
臨床検査			
単球数増加	9	0	9
単球百分率増加	3	0	3
好酸球数増加	5	1	4

MedDRA/J version (16.0)

報告された未知の副作用については、いずれも原疾患や合併症、併用薬等の影響も考えられ、現時点では特に対応の必要がないと判断し、今後も同様の情報収集に努め必要に応じて対応を行うこととした。また、3件以上報告された副作用（剤型不明）は、急性移植片対宿主病 30 件、死亡 15 件、移植片対宿主病 5 件、急性皮膚移植片対宿主病、慢性移植片対宿主病及び血栓性微小血管症各 4 件、肝機能異常、静脈閉塞性肝疾患及び移植不全各 3 件であった。使用目的が注射剤のみ有する適応で使用された報告であったこと、文献・学会情報からの報告であり情報不足であったこと等から、本剤との因果関係を評価することは困難であった。

再審査期間終了時から令和 3 年 2 月 15 日までに機構に報告した重篤な副作用報告は 113 例 238 件であった。このうち、未知の副作用は 43 例 62 件（錠剤）及び 14 例 40 件（剤型不明）であり、3 件以上報告された副作用（錠剤）は表 6 のとおりであった。これらの副作用は、原疾患、併用薬、合併症、移植後合併症等の複数の要因が考えられる症例、あるいは情報不足により評価困難な症例であり、本剤と明らかな因果関係を示す症例はなかった。感染症症例報告に該当する症例はなかった。

表 6 未知の主な副作用（件数）（錠剤）

副作用の種類 (MedDRA SOC/PT)	副作用発現件数
合計	62
感染症及び寄生虫症	12
敗血症	3
血液及びリンパ系障害	5
血栓性微小血管症	4
免疫系障害	12
生着症候群	3
一般・全身障害及び投与部位の状態	3
多臓器機能不全症候群	3
傷害、中毒及び処置合併症	4
血液幹細胞移植生着不全	3

MedDRA/J version (23.1)

以上を踏まえ検討した結果、現時点では「使用上の注意」の改訂等の安全確保措置を講じる必要ないと判断した。

今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、必要に応じて「使用上の注意」の改訂を検討する等、本剤の適正使用の確保に努める。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 使用成績調査 I（他の抗悪性腫瘍剤との併用に関する使用実態の把握）

再発又は難治性の Lg-NHL 及び MCL については、全投与クール中の最良総合効果（ベストレスポンス）を、完全寛解（以下「CR」）、不確定完全寛解（以下、「CRu」）、部分寛解（以下、「PR」）、不変（以下、「NC」）、悪化（以下、「PD」）及び判定不能の 6 段階で行った³。奏効割合は、CR、CRu 及び PR と判定された症例を「奏効例」として算出した。診断名「非ホジキンリンパ腫」の有効性解析対象症例 228 例における奏効割合は 64.5%（147/228 例）であった。そのうち、Lg-NHL 及び MCL の奏効割合はそれぞれ 68.0%（134/197 例）及び 40.0%（12/30 例）であり、承認時の国内第 II 相試験での奏効割合 65.2%及び 16.7%と大きな相違はなかった。なお、残り 1 例は Follicular Lymphoma grade 3a であり、奏効例であった。

貧血又は血小板減少症を伴う CLL については、測定可能病変、評価可能病変、末梢血、骨髄における効果判定を、CR、PR、NC、PD 及び判定不能の 5 段階で行った⁴。奏効割合は、CR 及び PR と判定された症例を「奏効例」として算出した。有効性解析対象症例 15 例における奏効割合は 46.7%（7/15 例）であり、そのうち B 細胞性 CLL の奏効割合は 50.0%（7/14 例）であった。なお、承認時の海外第 II 相試験での奏効割合（IWCLL 基準）は、未治療 CLL は 69.7%、既治療 CLL は 45.3%であり大きな相違はなかった。

5.2 使用成績調査 II（本剤とフルダラ静注用 50 mg が 1 治療期間内で切り替えられた症例）

「5.1 使用成績調査 I」と同じ判定方法を用いて評価した。有効性解析対象症例 3 例のうち、1 例は Lg-NHL で奏効例（CR）であり、2 例は B 細胞性 CLL で奏効割合は 50.0%（1/2 例）であった。

5.3 特定使用成績調査（第 II 相臨床試験の予後調査）

有効性の評価は、全生存期間及び無増悪生存期間について Kaplan-Meier 法を用いて、生存期間中央値及び無増悪生存期間中央値、症例登録後 3 年時点での累積生存率及び累積無増悪生存率を算出した。有効性解析対象症例 37 例における 3 年生存率、3 年無増悪生存率及び無増悪生存期間中央値は、それぞれ 91.3%、46.0%及び 20.7 カ月であり、全生存期間の中央値は未達であった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

³ 効果判定は「NHL 国際ワークショップ判定基準」を参照した。

⁴ 総合効果は測定可能病変、評価可能病変は「固形がん化学療法直接効果判定基準」、末梢血は「NCI の評価基準（一部改変）」、骨髄は「NCI の評価基準（一部改変）」を参照した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した本剤に関連する外国措置報告は 1 件、同一有効成分の注射剤に関連するものとして外国措置報告 1 件を報告したが、いずれも「使用上の注意」の改訂や回収等の安全確保措置が必要と考えられるものではなかった。なお、研究報告はなかった。

再審査期間終了時から令和 3 年 2 月 15 日までに機構に報告した本剤に直接関連する外国措置報告及び研究報告はなかった。同一有効成分の注射剤に関連するものとして外国措置報告 3 件及び研究報告 1 件を報告したが、いずれも現時点で新たな安全確保措置を講じる必要はないと判断した。

今後も引き続き副作用・感染症等の安全管理情報の収集に努め、必要に応じて「使用上の注意」の改訂を検討する等、本剤の適正使用の確保に努める。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上